

УДК 616.36-004

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**Титова С.А., Круглова М.П.***ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),
Москва, e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Заболевания печени и, как следствие, развивающийся на их фоне цирроз – одна из самых распространенных причин высокого уровня смертности по всему миру. Этиология данной патологии гетерогенна и включает в себя инфекционные и неинфекционные формы происхождения. Традиционно наибольшая роль в развитии тяжелых поражений печени была отведена вирусам гепатита В и С. Однако, успехи превентивной медицины и, в частности, широкое распространение вакцинопрофилактики оказали существенное влияние на снижение заболеваемости. Тем не менее, распространенность цирроза с течением времени только возрастает по ряду иных причин (вирусы, привычно не ассоциированные с гепатитом, ожирение, возрастающее злоупотребление алкоголем). Патогенез поражений печени представлен широким спектром механизмов и принципиальное различие между ними заключается в скорости течения заболеваний и включает в себя острый массивный некроз гепатоцитов и/или инициацию хронического воспалительного ответа с последующим ремоделированием паренхимы печени и сосудов. Таким образом, современные реалии постулируют необходимость более детального изучения происхождения и механизмов развития цепи патологических процессов, обуславливающих развитие и прогрессирование поражения печени, а также переход от обратимого стеатоза печени к циррозу.

Ключевые слова: цирроз печени, гепатит, алкогольная болезнь печени, стеатогепатит, гепатотоксичность

NEW TRENDS IN THE ETIOLOGY OF LIVER DISEASES**Titova S.A., Kruglova M.P.***I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow,
e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Liver diseases and, as a result, cirrhosis that develops against their background, is one of the most common causes of high mortality worldwide. The etiology of this pathology is heterogeneous and includes infectious and non-infectious forms of origin. Traditionally, the greatest role in the development of severe liver damage has been assigned to hepatitis B and C viruses. However, the success of preventive medicine and, in particular, the widespread using of vaccines made a significant impact on reducing the incidence. However, the prevalence of cirrhosis only increases over time for a number of other reasons (viruses not habitually associated with hepatitis, obesity, increasing alcohol abuse). The pathogenesis of liver damage is represented by a wide range of mechanisms, and the fundamental difference between them lies in the rate of disease progression and includes acute massive necrosis of hepatocytes and/or the initiation of a chronic inflammatory response, followed by remodeling of the liver parenchyma and blood vessels. Thus, modern realities postulate the need for a more detailed study of the origin and development mechanisms of the chain of pathological processes that determine the development and progression of liver damage, as well as the transition from reversible liver steatosis to cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, hepatitis, alcoholic liver disease, steatosis, hepatotoxicity

По данным мировой статистики в структуре смертности на различные заболевания печени приходится около 2 миллионов летальных исходов в год, среди которых около 1 миллиона связано с осложнениями цирроза печени. По наблюдениям Sumeet K Asrani et al., осуществивших анализ статистических данных, цирроз и первичный рак печени занимают 11 и 16 места соответственно среди наиболее распространенных причин смерти [1]. Согласно информации, представленной ВОЗ, свыше 57% случаев цирроза возникают на фоне хронического вирусного поражения печени. По подсчетам ученых, более двух миллиардов человек инфицированы вирусами гепатита В и С, и в совокупности смерть от ассоциированных с ними осложнений уже сейчас достигает 100000 в год, и будет лишь возрастать в ближайшие двадцать лет [2,3]. Однако систематический анализ

за период с 1998 по 2010 годы демонстрирует выраженную гетерогенность динамики. Наилучшие показатели наблюдаются в странах Западной Европы. В частности, до 50-60% снизилась смертность от цирроза печени во Франции и Италии. Противоположные тенденции демонстрируют страны Центральной Азии и Южной Африки, где смертность увеличилась почти на 30% [3]. В настоящее время среди основных причин развития цирроза печени выделяют вирусное поражение, алкогольную болезнь печени, а также ожирение и действие ятрогенных факторов [4, с.946-951].

Цель данного исследования – обозначить современные тенденции ключевых этиологических факторов развития заболеваний печени.

В первую очередь необходимо рассмотреть аспект инфекционной этиологии забо-

леваний печени. Структура заболеваемости во многом зависит от возрастной категории пациентов, анамнестических данных и изучаемого географического ареала. В частности, многие исследователи отмечают, что у детей (особенно новорожденных), а также иммунокомпрометированных пациентов гепатит может развиваться на фоне заболеваний неассоциированных с преимущественным поражением печени. Так, в недавних наблюдениях Mellinger J.L. et.al. было обращено особое внимание на роль вируса Эпштейна-Барр в качестве потенциального индуктора гепатита и других острых поражений печени. В процессе исследования были обследованы пациенты со средним возрастом 30 лет, среди которых лишь 25 % имели иммунодефицит в анамнезе. У них наблюдались различные патологические процессы, начиная с холестаза и заканчивая субмассивным некрозом. Также были сделаны выводы, что вклад инфицирования вирусом Эпштейна-Барр в структуре заболеваемости острыми поражениями печени составляет менее 1%, однако показатель смертности является высоким [5]. Тем не менее, наиболее существенная роль принадлежит вирусам гепатита, среди которых клинически значимые поражения печени вызывают вирусы гепатита В (ВГБ) и С (ВГС), приводящие к формированию хронического воспалительного процесса и высокому уровню риска перехода в цирротическую стадию или рак [4, с.959-964] в 57-78% случаев соответственно [2].

Патогенетические механизмы ВГБ-ассоциированного поражения печени связаны со специфическими особенностями его генома. Он включает в себя участки, кодирующие транскрипцию сердцевинного белка НВсAg, ответственного за сборку полноценного вириона в клетках паренхимы печени, и детерминирующий так называемый антиген «е» (НВеAg), выделяемый в кровяное русло. Путем обратной транскрипции происходит синтез специфического белка НВх. Существует предположение, что он может стимулировать процессы транскрипции генов, в связи с чем и ассоциируют его канцерогенное влияние. Поверхностные гликопротеины (НВsAg) не обладают инфекционной активностью, однако они чрезвычайно склонны к мутациям, что по оценкам специалистов ограничивает возможность профилактических мероприятий и этиотропной терапии [6]. Возможные исходы инфицирования вирусом гепатита В включают как острый воспалительный процесс с дальнейшей элиминацией патогена или вирусоносительство, так

и развитие жизнеугрожающих осложнений, в числе которых массивный и субмассивный некроз, а также цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Многие исследователи отмечают, что разрешение заболевания трудно поддается прогнозированию, и связывают это с возможностью вторичного поражения гепатоцитов [4, с.959-962].

Возвращаясь к вопросу особенностей течения и прогноза гепатита вирусной природы у детей и иммунокомпрометированных пациентов, необходимо обратить внимание на перспективные для дальнейшего разрешения вопросы, поставленные Akbulut U.E. et.al. и Yurtsever S.G. В частности, Akbulut U.E. et.al. обращают внимание как на перспективу снижения заболеваемости лиц детского возраста, так и на более благоприятный прогноз в отношении уже существующей хронической инфекции у данной группы пациентов [7]. Проблематика терапии иммунокомпрометированных лиц с хроническим вирусным гепатитом была рассмотрена Yurtsever S. G. на примере пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. По результатам наблюдений, исследователи отметили повышенный риск реактивации вируса на почве проведения химиотерапии, что в значительной степени ухудшает прогноз для пациентов данной категории [8]. В частности, ретроспективное исследование Bayrak S. et.al. продемонстрировало статистически значимую связь реактивации ВГБ на фоне рака желудка и пищевода (5,67%) и рака прямой кишки (5,6%), что в совокупности выявляет проблему ограниченных возможностей терапии обеих групп заболеваний при отягощенном анамнезе [9].

Рассмотрение этиологии заболеваний печени требует упоминания роли вируса гепатита С. Его участие в патогенезе поражений печени также имеет ряд особенностей. В частности, следует отметить, что его репликация происходит в цитоплазме гепатоцитов [10,11]. Геном вируса кодирует множество белков, большинство из которых вносит свой вклад в развитие заболевания, однако предметом специального изучения является роль корового белка. Доказано, что он способен оказывать влияние на процессы апоптоза (путем влияния на транскрипционную активность онкосупрессора p53) [10,12] и увеличивать уровень оксидативного стресса [10,13], а также усиливать процесс депонирования липидов в печени с последующим формированием стеатоза [10,14,15]. Другой белок (NS3) предположительно может ингибировать иммунный ответ (преимущественно за счет нарушения синтеза интерферона) [10,16] и таким обра-

зом формировать более благоприятную среду для последующей репликации вируса.

На данный момент возникла принципиально новая проблема, касающаяся поражений печени вирусной этиологии. В литературе начал освещаться вопрос о влиянии COVID-19 на развитие гепатобилиарной патологии. Опубликованное Wong S.H. et.al. исследование демонстрирует следующие данные: частота встречаемости повышения показателей АСТ/АЛТ до 3 раз от верхней границы нормы варьирует от 14,8 до 53% случаев, при летальном исходе – 78%. Среди возможных причин авторы исследования приводят прямое цитотоксическое воздействие вируса, сепсис и осложнения фармакотерапии [17,18].

Таким образом, глубокое понимание проблемы инфицирования вирусами гепатита В и С привело к развитию соответствующих профилактических мероприятий. Успешно внедренная к концу 2020 в 190 странах мира вакцинопрофилактика (глобальный охват до 83%) несомненно привела к выраженному снижению смертности от осложнений вирусного гепатита [3,19]. В частности, по заявлениям экспертов, трехдозовая вакцинация от гепатита В обеспечивает эффективность до 95% [4,20]. Однако не смотря на обнадеживающие заключения ВОЗ, Ren W. et.al. приводит данные о выраженном снижении уровня положительной серопротекции с 85,9% (через 1 месяц после третьей вакцинации) до 58,3% через 8 лет, что побуждает предположение о необходимости уделить большее внимание ревакцинации [21]. Вопрос о возможностях разработки вакцины от вируса гепатита С остается открытым [22,23]. Однако значительные успехи в терапии посредством применения противовирусных препаратов, а также в информировании о путях передаче и диагностике бессимптомных форм стали основанием для прогнозов о перспективе элиминации вируса к 2030 году [22,23]. Тем не менее, известно, что вклад других причин в структуру заболеваемости стал значительно более существенным [1, 24].

Но, тем не менее, проблема заболеваний печени остается актуальной по ряду и иных причин. По данным ВОЗ, представленным в 2018 году, на фоне потребления алкоголя развивается свыше 200 заболеваний, среди которых 40 достоверно связаны с употреблением этанола. Согласно статистике на 2016 год, алкоголь является причиной свыше 3 миллионов смертей по всему миру [25-27]. Было отмечено, что переход алкогольного стеатоза к циррозу печени напрямую связан с количеством употре-

бления этанола [24,26], а также продолжительностью приема [4, с.975]. В литературе есть указания на значительное изменение в группе потребителей алкогольной продукции. Исследователи привлекают внимание к тому, что среди них наблюдается увеличение лиц женского пола, а также молодежи обоих полов. Данное явление можно расценивать как прогностически неблагоприятное ввиду того, что эстроген-зависимый метаболизм эндотоксинов приводит к увеличению синтеза медиаторов воспаления, оказывающих повреждающее действие на гепатоциты [4,25].

У лиц, злоупотребляющих алкоголем, существует ряд особенностей клинического течения заболевания. В частности, наблюдаются системные поражения желудочно-кишечного тракта, что обуславливает наличие характерной для хронического панкреатита симптоматики. Среди морфологических особенностей стоит отметить преобладание перивенулярного фиброза. Также, как правило, развивается гепаторенальный синдром первого типа, которому свойственна быстрая декомпенсация и высокая летальность. Вместе с тем, активная алкогольная зависимость и сопутствующие ей тяжелые нарушения психики и функционирования сердечно-сосудистой системы являются непосредственным противопоказанием к трансплантации печени – варианту коррекции состояния, дающего наилучшие прогнозы при циррозе [28,29]. Нельзя не упомянуть и установленную коморбидность злоупотребления алкоголя и избыточной массы тела вплоть до ожирения. При этом, Mahli A. et.al. обращают внимание на то, что у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) свыше 35 кг/м² уровень гепатотоксичности алкоголя фактически удваивается, а смертность от ассоциированных с алкогольными поражениями печени заболеваний увеличивается примерно в 2,5 раза [30,31].

Действительно, принципиально новый по масштабам вклад в этиологию заболеваний печени внесло изменение эпидемиологии ожирения. По статистике ВОЗ на 2016 год, более 1,9 миллиарда взрослых (в том числе 650 миллионов с ИМТ свыше 35 кг/м²), что составляет около 39% населения старше 18 лет. По данным ретроспективного анализа, за период с 1975 по 2016 год число людей с этим диагнозом увеличилось приблизительно на 200%. Схожая динамика была выявлена и при оценке сдвига популяционного ИМТ среди детей. За этот же период относительное количество детей в возрастном диапазоне от 5 до 19 лет, страдающих ожирением, выросло с 1%

до 6 и 8% (суммарно около 124 миллионов) для девочек и мальчиков соответственно [32]. Ожирение распространено повсеместно, за исключением ряда африканских и азиатских регионов. Среди стран Европы наиболее благоприятная тенденция видна в Швейцарии и Норвегии – менее 10% населения имеют данный диагноз. Наибольшая заболеваемость на данный момент наблюдается в Великобритании – свыше 25%. Исследователи выдвинули предположение о наличии корреляции между эпидемическим характером распространенности ожирения и смертности от заболеваний печени неалкогольного генеза [33].

Для неалкогольного стеатогепатита характерна стертая клиническая картина, мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов и длительное повышение уровня ферментов печени [4, с.977-978]. Представленный Aleksandrova, K. et.al. анализ выявил связь между ИМТ, соответствующим ожирению, и повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы. Среди потенциальных патогенетических агентов авторы исследования перечисляют инсулинорезистентность, хроническое асептическое воспаление вследствие ремоделирования адипоцитов и изменение микробиоты кишечника [34].

В литературе, посвященной заболеваниям печени, значительное место отводится гепатотоксическим эффектам лекарственных средств. Традиционно упоминаются нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики и ряд других медикаментов [4, с.972-973]. Сложность ведения гепатита ятрогенной этиологии обусловлена тем, что клиническое проявление значительно отсрочено, а морфологические и гистологические признаки сходны с гепатитами иного генеза. [4,35] Вместе с тем, во многих случаях гепатотоксичность возникает на почве идиосинкразии [4, с.972].

Особую группу риска составляют пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа [33,34]. Помимо влияния метаболического синдрома, повышают вероятность поражений печени гипогликемические препараты – ингибиторы дипептидилпептидазы-4. В частности, Bunchorntavakul C. et.al. обращают внимание на зарегистрированные случаи развития гепатобилиарной патологии на фоне приема вилдаглиптина [35,36] (в большинстве случаев), а также алоглиптина [35,37] и, в меньшей степени, линаглиптина [35,36,38]. Кроме того, у данной группы пациентов широко распространена патология сердечно-сосудистой системы, что стоит учесть при подборе методов фармакотерапии. Настороженности в отноше-

нии гепатотоксичности требуют ривароксабан (поражения печени наблюдаются в 3,7% случаев) и дабигатран (1,7%). Сочетание с другими препаратами, в частности, со статинами и ацетаминофеном приводит к повышению частоты встречаемости острых поражений печени до 42% с летальностью до 51% случаев [35,39]. Вместе с тем, монотерапия ацетаминофеном по-прежнему связана с высокими рисками. Несмотря на тщательную изученность препарата, а также активное распространение информации о возможных осложнениях его избыточного применения, ацетаминофен является причиной примерно 50% трансплантации печени в США и одной из основных причин развития острой печеночной недостаточности в европейских странах [4,40,41]. Интересные наблюдения были представлены и Achterbergh R. et.al. В рандомизированном перекрестном исследовании ученые рассмотрели вопрос влияния гиперкалорийного питания с высоким содержанием жиров на метаболизм ацетаминофена. Оценив изменения кривой концентрации ацетаминофена и его метаболитов – время, исследователи пришли к заключению, что такая диета может значительно увеличивать риск развития гепатотоксических явлений, что снова возвращает нас к вопросу учета мультифакторности этиологии заболеваний печени [42].

Патогенез развития поражения печени представлен достаточно широким спектром механизмов. Однако, есть существенная разница между острым поражением печени, сопровождающимся массивным или субмассивным некрозом и развитием острого воспалительного ответа и острой печеночной недостаточности, и хроническим поражением печени, которое сопровождается более латентно протекающим хроническим воспалительным ответом. Другой вопрос в том, что острая форма поражения может переходить в хроническую, а на фоне хронической печеночной недостаточности может развиваться острая, и на этом моменте два принципиально разных механизма могут пересекаться. При хроническом воспалительном ответе преобладают пролиферативные процессы, которые сопровождаются депонированием коллагена I и III типов в пространствах Диссе, в результате чего образуются фиброзные септы. Это явление сопровождается нарушением микроциркуляции между гепатоцитами и капиллярами. Ситуацию усугубляет прогрессирующее разрастание соединительной ткани, в следствие которого происходит образование новых сосудов, шунтирующих кровь с нарастающим обкрадывани-

ем паренхимы. Звездчатые клетки печени, под влиянием аутоstimуляции, прямого воздействия токсических агентов, продуктов перекисного окисления липидов, а также провоспалительных цитокинов, активно синтезированных в ходе хронического воспаления клетками Купфера и лимфоцитами, трансформируются в миофибробласты. Как следствие, активированные звездчатые клетки пролиферируют, синтезируют физиологически активные вещества, тем самым еще больше нарушая трофику паренхимы печени. Гепатоциты начинают образовывать сферические узлы, морфологически идентифицируемые как ложные дольки. В итоге развиваются такие патологические состояния как: сниженное кровоснабжение клеток печени; обструкция желчевыводящих путей; метаболическая перегрузка печени [4, с.946-950]. Таким образом, возможные варианты течения поражения печени подразделяются на острое, с массивной гибелью гепатоцитов (возникающее чаще на фоне приема лекарственных средств) и хроническое, патогенез которых принципиально отличается [4, с.946-978].

На основании данных научной литературы, а также приведенных статистических данных и результатов многочисленных исследований, можно сделать вывод, что распространенность заболеваний печени неуклонно растет во всем мире. Однако некогда наиболее частая причина развития заболеваний, а именно вирусной этиологии, благодаря успешному проведению профилактических мероприятий, постепенно теряет свою актуальность. Вместе с тем, вклад в структуру заболеваемости таких предотвратимых факторов как ожирение и злоупотребление алкоголем, стремительно увеличивается. Множество неразрешенных проблем связано с поражениями печени как с формой нежелательной реакции на фармакотерапию. В частности, все чаще упоминается явление идиосинкразии, на данный момент трудно прогнозируемое. Таким образом, этиология цирроза печени приобретает принципиально новые тенденции, требующие внимания со стороны медицинского сообщества.

Список литературы

- Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70. No. 1. P. 151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- Вирусный гепатит. Информационный бюллетень ВОЗ. Женева: ВОЗ. 28 июля 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/195332/Viral-Hepatitis-pres-Rus.pdf (дата обращения: 29.12.2022).
- Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahraz S., Lozano R., Mokdad A.H., Stanaway J., Murray C.J.L., Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis // *BMC Medicine.* 2014. Vol. 12. No. 145. URL: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0145-y> (дата обращения: 25.12.2022). DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y.
- Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Д.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Т. 2. Г. 11–20 / пер. с англ. под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. М.: Логосфера, 2016. 616 с.
- Mellinger J.L., Rossaro L., Naugler W.E., Nadig S.N., Appelman H., Lee W.M., Fontana R.J. Epstein-Barr Virus (EBV) Related Acute Liver Failure: A Case Series from the US Acute Liver Failure Study Group // *Digestive Diseases and Sciences.* 2014. Vol. 59. No. 7. P. 1630–1637. DOI: 10.1007/s10620-014-3029-2.
- Block T.M., Guo H., Guo J.T. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians // *Clin Liver Dis.* 2007. Vol. 11. No. 4. P. 685-706. DOI: 10.1016/j.cld.2007.08.002.
- Akbulut U.E., Çakir M. Long-term prognosis of chronic hepatitis B virus infection in the childhood // *Turk Pediatri Arsivi.* 2014. Vol. 49. No. 2. P. 117-123. DOI: 10.5152/tpa.2014.1559.
- Yurtsever S.G., Küçükzeybek Y., Kaya S., Arkalı T., Müderris T., Günaydın P. Hepatitis b seroprevalence in medical oncology patients // *Nobel Medicus.* 2020. Vol. 16. No. 3. P. 29-34.
- Bayrak S., Güneş M.E., Tekeşin K., Akar E., Tural D. Viral hepatitis prevalence and reactivation rates in gastrointestinal cancers // *Medical Journal of Bakirkoy.* 2018. Vol. 14. No. 4. P. 394-397. DOI: 10.4274/BTDMJB.20171206061205.
- Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Каченко В.А., Шаройко В.В. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2016. 380 с.
- Михайлов М.И. Вирусы гепатита // *Клиническая гепатология.* 2009. № 1. С. 15-24.
- Shiu T.Y., Huang S.M., Shih Y.L., Chu H.C., Chang W.K., Hsieh T.Y. Hepatitis C virus core protein down-regulates p21 (Waf1/Cip1) and inhibits curcumin-induced apoptosis through microRNA-345 targeting in human hepatoma cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. No. 4. P. 1089. DOI: 10.1371/journal.pone.0061089.
- Tsutsumi T., Matsuda M., Aizaki H., Moriya K., Miyoshi H., Fujie H., Shintani Y., Yotsuyanagi H., Miyamura T., Suzuki T., Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein // *Hepatology.* 2009. Vol. 50. No. 2. P. 378-386. DOI: 10.1002/hep.22998.
- Roingard P., Hourieux C. Hepatitis C virus core protein, lipid droplets and steatosis // *J Viral Hepat.* 2008. Vol. 15. No. 3. P. 157-164. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00953.x.
- Piodi A., Chouteau P., Lerat H., Hézode C., Pawlotsky J.M. Morphological changes in intracellular lipid droplets induced by different hepatitis C virus genotype core sequences and relationship with steatosis // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. No. 1. P. 16-27. DOI: 10.1002/hep.22288.
- Meylan E., Curran J., Hofmann K., Moradpour D., Binder M., Bartenschlager R., Tschopp J. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus // *Nature.* 2005. Vol. 437. No. 7062. P. 1167-1172. DOI: 10.1038/nature04193.
- Wong S.H., Lui R. N.S., Sung J.J.Y. Covid-19 and the digestive system // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 35. No. 5. P. 744-748. DOI: 10.1111/jgh.15047.
- Hu X., Sun L., Guo Z., Wu C., Yu X., Li J. Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants // *Annals of Hepatology.* 2022. Vol. 27. No. 1. P. 100653. DOI: 10.1016/j.aohp.2021.100653.
- Охват иммунизацией. Информационный бюллетень ВОЗ. // Женева: ВОЗ. 22 апреля 2022 г.; [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (дата обращения: 29.12.2022).
- Гепатит В в Европейском регионе ВОЗ. Информационный бюллетень ВОЗ. Женева: ВОЗ. Июль 2019 г. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/377252/

- Fact-Sheet-Hepatitis-B_RUS_2019-1.pdf (дата обращения: 29.12.2022).
21. Ren W., Ren J., Wu Z., Shen L., Shan H., Dai X., Li J., Liu Y., Qiu Y., Yao J., Li L. Long-term persistence of anti-HBs after hepatitis B vaccination among adults: 8-year results // *Hum Vaccin Immunother.* 2020. Vol. 16. No. 3. P. 687-692. DOI: 10.1080/21645515.2019.1666612.
22. Cox A.L. Challenges and Promise of a Hepatitis C Virus Vaccine // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020. Vol. 10. No. 2. P. a036947. DOI: 10.1101/cshperspect.a036947.
23. Гепатит С в Европейском регионе ВОЗ. Информационный бюллетень ВОЗ. // Женева: ВОЗ. Июль 2022 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/m/item/hepatitis-c-in-the-who-european-region-factsheet-july-2022> (дата обращения: 29.12.2022).
24. Moon A., Singal A., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 18. No. 12. P. 2650-2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
25. Global status report on alcohol and health 2018// Geneva: World Health Organization. 2018 [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf> (дата обращения: 12.01.2023).
26. Rehm J., Gmel G.E., Gmel G., Hasan O.S., Intiaz S., Popova S., Probst C., Roerecke M., Room R., Samokhvalov A.V., Shield K.D., Shuper P.A. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease: an update // *Addiction.* 2017. Vol. 112. No. 6. P. 968-1001. DOI: 10.1111/add.13757.
27. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet.* 2017. Vol. 390. No. 10100. P. 1345–1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных циррозов печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 4. С. 71-102. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102.
29. Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Аллабердина Д.У., Бакиров Б.А., Нартайлаков М.А., Ахметзянова Э.Х., Мингазетдинова Л.Н., Сафуанова Г.Ш., Фаизова Л.П., Гимаева З.Ф., Гайнитдинова В.В., Латыпова Г.А., Гусманова Г.Т. Циррозы печени: уч. пособие. Уфа: Вагант, 2016. 83 с.
30. Mahli A., Hellerbrand C. Alcohol and Obesity: A Dangerous Association for Fatty Liver Disease // *Dig Dis.* 2016. Vol. 34. No. 1. P. 32-39. DOI: 10.1159/000447279.
31. Suter P.M., Tremblay A. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005. Vol. 42. No. 3. P. 197-227. DOI: 10.1080/10408360590913542.
32. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Женева: ВОЗ. 9 июня 2021 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 13.01.2023).
33. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L., Sheron N. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies // *Journal of Hepatology.* 2018. Vol. 69. No. 3. P. 718–735. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
34. Aleksandrova K., Stelmach-Mardas M., Schlesinger S. Obesity and Liver Cancer // *Recent Results in Cancer Research.* 2016. Vol. 208. P. 177–198. DOI: 10.1007/978-3-319-42542-9_10 10.1007/978-3-319-42542-9_10.
35. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Drug Hepatotoxicity // *Clinics in Liver Disease.* 2017. Vol. 21. No. 1. P. 115–134. DOI:10.1016/j.cld.2016.08.009.
36. Kurita N., Ito T., Shimizu S., Hirata T., Uchihara H. Idiosyncratic liver injury induced by vildagliptin with successful switch to linagliptin in a hemodialyzed diabetic patient // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. No. 9. P. 198–199. DOI: 10.2337/dc14-1252.
37. Barbehenn E., Almashat S., Carome M., Wolfe S. Hepatotoxicity of alogliptin // *Clin Pharmacokinet.* 2014. Vol. 53. No. 11. P. 1055–1056. DOI: 10.1007/s40262-014-0199-1.
38. Kutoh E. Probable linagliptin-induced liver toxicity: a case report // *Diabetes Metab.* 2014. Vol. 40. No. 1. P. 82–84. DOI:10.1016/j.diabet.2013.09.009.
39. Raschi E., Poluzzi E., Koci A., Salvo F., Pariente A., Biselli M., Moretti U., Moore N., De Ponti F. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system // *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2015. Vol. 80. No. 2. P. 285–293. DOI:10.1111/bcp.12611.
40. Tittarelli R., Pellegrini M., Scarpellini M.G., Marinelli E., Bruti V., di Luca N.M., Busardò F.P., Zaami S. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. Vol. 21. No. 1. P. 95-101.
41. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J., Reddy K.R., Watkins P.B., Navarro V., Barnhart H., Gu J., Serrano J. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148. No. 7. P. 1340–1352.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
42. Achterbergh R., Lammers L.A., Klümpen H.J., Mathôt R.A.A., Romijn J.A. Short-Term High-Fat Diet Alters Acetaminophen Metabolism in Healthy Individuals // *Ther Drug Monit.* 2022. Vol. 44. No. 6. P. 797-804. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000993.